

**HETEROCYCLIC COMPOUND AND ITS PRODUCTION**

**Patent number:** JP8301849  
**Publication date:** 1996-11-19  
**Inventor:** NATSUKARI HIDEAKI; ISHIMARU TAKENORI; DOI  
TAKAYUKI; ISHICHI YUJI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- International:** C07D217/26; A61K31/435; A61K31/47; C07D471/04  
**- european:**  
**Application number:** JP19950132761 19950501  
**Priority number(s):** JP19950132761 19950501

Report a data error here

**Abstract of JP8301849**

**PURPOSE:** To obtain a heterocyclic compound excellent in tachykinin receptor antagonism, especially high in substance P receptor antagonism, low in toxicity and safe, useful as a tachykinin receptor antagonist, an improver for bladder emptying abnormality, etc. **CONSTITUTION:** This heterocyclic compound (salt) is shown by formula I (ring A is a homocyclic or heterocyclic; B is an amino group or hydroxyl; ring C is a homocyclic or heterocyclic; one of X and Y is NR<1> (R<1> is H or a hydrocarbon group) or O and the other is CO or CS, or one of X and Y is N and the other is CR<2> (R<2> is H, a halogen, etc.); R is H or a hydrocarbon group; (n) is an integer of 0-3] such as N-[3,5-bis (trifluoromethyl)benzyl]-1,2-dihydro-N,2-dimethyl-1-oxo-4-pyrrolidino-3-oxoquinolinecarboxamide. The compound of formula I, for example, is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-301849

(43)公開日 平成8年(1996)11月19日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 217/26			C 0 7 D 217/26	
A 6 1 K 31/435	ACV		A 6 1 K 31/435	ACV
31/47	AED		31/47	AED
C 0 7 D 471/04	1 1 7		C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z

審査請求 未請求 請求項の数13 F D (全 22 頁)

(21)出願番号 特願平7-132761  
 (22)出願日 平成7年(1995)5月1日

(71)出願人 000002934  
 武田薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
 (72)発明者 夏莉 英昭  
 兵庫県芦屋市緑町1番11-601号  
 (72)発明者 石丸 武範  
 大阪府豊中市中桜塚2丁目9番16号  
 (72)発明者 土居 孝行  
 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号  
 (72)発明者 石地 雄二  
 大阪府吹田市山田南50番1号 武田薬品吹  
 田寮内  
 (74)代理人 弁理士 飯田 充生 (外1名)

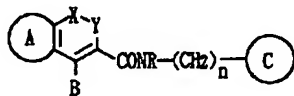
(54)【発明の名称】 ヘテロ環化合物およびその製造法

## (57)【要約】

【目的】 高いタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を有する新規な化合物又はその塩を提供する。

【構成】 下記一般式で表される化合物又はその塩。

【化1】



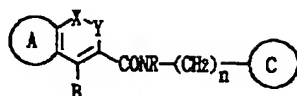
〔式中、A環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環；Bは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいヒドロキシル基；C環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環；XおよびYのうち、(1)一方が-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) または-O-、他方が-CO-または-CS-、あるいは(2)一方が-N=、他方が=C R<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す)；Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基；nは0ないし3の整数を示す。〕

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、A環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環；Bは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいヒドロキシル基；C環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環；XおよびYのうち、(1)一方が-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）または-O-、他方が-CO-または-CS-、あるいは(2)一方が-N=、他方が=CR<sup>2</sup>-（R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す）；Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基；nは0ないし3の整数を示す。】で表されるヘテロ環化合物またはその塩。

【請求項2】 A環が、置換基を有していてもよい芳香族同素環又は置換基を有していてもよい芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 芳香族複素環が、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択された1ないし4個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香族複素環である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Bが、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、4～9員の環状アミノ基又はアリアルシルホニルオキシ基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Bが5～7員の環状アミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 C環が置換基を有していてもよい芳香族同素環又は置換基を有していてもよい芳香族複素環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 C環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 C環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択された1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項9】 -X-Y-が-CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-CO-（R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基）又は-N=CR<sup>2</sup>-（R<sup>2</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基）である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 nが1である請求項1記載の化合物。

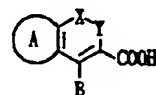
【請求項11】 A環は置換基を有していてもよい芳香族複素環又は置換基を有していてもよい芳香族同素環；Bは5～7員の環状アミノ基；C環は置換基を有してい

2

てもよいベンゼン環；-X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>-（R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す）；Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基；およびnは1～3の整数である請求項1記載の化合物。

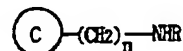
【請求項12】 一般式

【化2】



【式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と、一般式

【化3】



【式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項13】 請求項1記載の化合物を含むタキキニン受容体拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

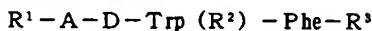
【産業上の利用分野】本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する新規なヘテロ環化合物、およびその製造法、並びに前記化合物を含む製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】タキキニンとは一群の神経ペプチドの総称であり、哺乳類ではサブスタンスP、ニューロキニン-A、ニューロキニン-Bが知られており、これらのペプチドは、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン-1、ニューロキニン-2、ニューロキニン-3）に結合することによって、様々な生物活性を発揮することが知られている。

【0003】その中で、サブスタンスPは神経ペプチドの中でも最も歴史が長く、詳細に研究されているものの1つであり、1931年にウマ腸管抽出物中に存在が確認され、1971年に構造決定されたアミノ酸11個からなるペプチドである。サブスタンスPは、末梢および中枢において情報伝達物質などとして重要な役割を果たしていることが知られており、さらには種々の病態（例えば、痛み、炎症、アレルギー、頻尿、尿失禁、気道疾患、精神病など）に関与していると考えられている。

【0004】現在、サブスタンスP受容体拮抗作用を有する化合物として、(1)特開平1-287095号公報には、下記式：



【式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはアミノ保護基、R<sup>2</sup>は水素原子、アミノ保護基、カルバモイル（低級）アルキル

3

基、カルボキシ（低級）アルキル基または保護されたカルボキシ（低級）アルキル基、 $R^5$ はアル（低級）アルキル基、式：

【0005】

【化4】



（式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、アリール基または適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、 $R^4$ と $R^5$ は互いに結合してベンゼン縮合低級アルキレン基を形成する）で示される基、または式：

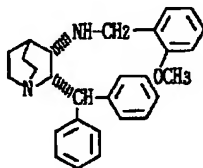
-OR<sup>6</sup>

（式中、 $R^6$ は水素原子、アリール基または適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する）で示される基、Aは単結合または1個または2個のアミノ酸残基をそれぞれ意味し、Aが-D-Trp-のアミノ酸残基1個を意味する場合には $R^4$ は水素原子ではない）で示される化合物およびその塩が開示されている。

【0006】（2）EP-A-436,334には、下 20 記式

【0007】

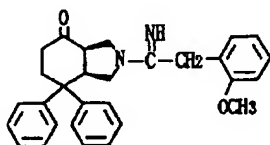
【化5】



で表わされる化合物などが、（3）EP-A-429, 366には、下記式 30

【0008】

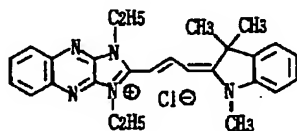
【化6】



で表わされる化合物などが、（4）ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 34巻, 1751頁（1991年発行）には、式 40

【0009】

【化7】



で表わされる化合物などが開示されている。

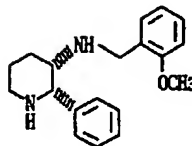
50

4

【0010】さらに、（5）WO91/09844には、式

【0011】

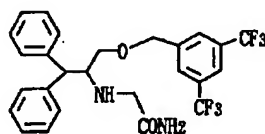
【化8】



で表わされる化合物などが、（6）EP-A-522, 808には、式

【0012】

【化9】

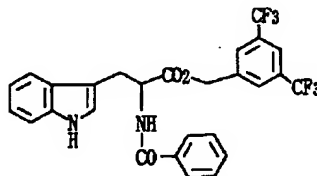


で表わされる化合物などが開示されている。

【0013】（7）WO93/01169には、式

【0014】

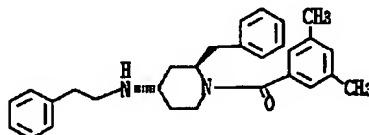
【化10】



で表わされる化合物などが、（8）EP-A-532, 456には、式

【0015】

【化11】

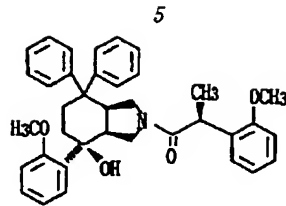


で表わされる化合物などが開示されている。

【0016】さらに、（9）バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリーレターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4巻, 1903頁（1994年発行）には、下記式：

【0017】

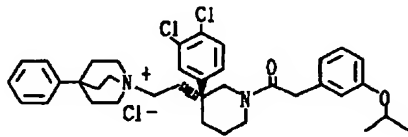
【化12】



で表される化合物が、(10) ヨーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology), 250巻, 403頁 (1993年発行) には下記式:

[0018]

[化13]



で表される化合物が、(11) EP-A-585, 913には、下記式:

[0019]

[化14]

--- は一重結合または二重結合;

Zは、Zに隣接する --- が一重結合である場合は  $-\text{CR}^4-$  ( $\text{R}^4$ は水素原子

、ヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) または窒素原子、Zに隣接する --- が二重結合の場合は炭素原子;

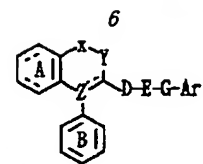
Dはオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$ アルキレン基、またはDおよびYは一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5ないし7員環を形成してもよい; Eは  $-\text{NR}^5-$  ( $\text{R}^5$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、または  $\text{R}^5$ およびYが一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5ないし7員環を形成してもよい)、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}(\text{O})_n-$  ( $n$ は0、1または2を示す)

Gは結合手または  $\text{C}_{1-3}$ アルキレン基; Arは置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。ただし、(i)  $-\text{X}-\text{Y}-$ が $-\text{O}-\text{CO}-$ または $-\text{CO}-\text{O}-$ 、Dが $-\text{CO}-$ およびEが $-\text{NR}^6-$ であるとき、(a) Gは  $\text{C}_{1-3}$ アルキレン基、Arは置換されたアリール基または置換された複素環基、または(b) Gは結合手かつ  $\text{R}^5$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、および(ii)  $-\text{X}-\text{Y}-$ が $-\text{NH}-\text{CO}-$ であるとき、Dは $-\text{CO}-$ を示す。]で表される化合物またはその塩などが記載されている。

[0021]

【発明が解決しようとする課題】 現在、前記種々病態 (特に頻尿、尿失禁など) の治療薬として、優れたタキキニン受容体拮抗作用 (特にサブスタンスP受容体拮抗作用) を有し、かつ安全性、持続性などの点からも十分

\*



[式中、A環は置換基を有していてもよい; B環は置換基を有していてもよいベンゼン環; XおよびYは、いずれか一方が、 $-\text{NR}^1-$  ( $\text{R}^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す)、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ 、他方が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ または $-\text{C}(\text{R}^2)\text{R}^{2*}-$  ( $\text{R}^2$ および $\text{R}^{2*}$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、あるいはいずれか一方が $-\text{N}=\text{}$ 、他方が $=\text{C}(\text{R}^3)-$  ( $\text{R}^3$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有するヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基を示す)]

20 [0020]

\* [化15]

に満足できる化合物は未だ見出されていない。そこで、前記公知の化合物とは化学構造が異なり、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、該治療薬として十分に満足

30

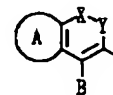
できる化合物の開発が望まれている。  
【0022】 従って、本発明の目的は、高いタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を有する新規な化合物およびその製造方法を提供することにある。

[0023]

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、基本骨格として式

[0024]

[化16]



[式中、A環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環; Bは置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいヒドロキシル基; XおよびYのうち、(1) 一方が $-\text{NR}^1-$  ( $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) または $-\text{O}-$ 、他方が $-\text{CO}-$ または $-\text{CS}-$ 、あるいは(2) 一方が $-\text{N}=\text{}$ 、他方が $=\text{C}(\text{R}^2)-$  ( $\text{R}^2$ は水素原子、ハロゲ

50

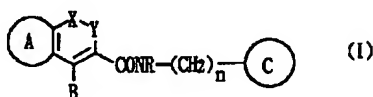
7

ン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す]で表される部分化学構造を有するヘテロ環化合物を初めて合成すると共に、この特異な化学構造に基づいて該ヘテロ環化合物が、予想外にも優れたタキキニン受容体拮抗作用（特にサブスタンスP受容体拮抗作用）を有し、かつこの作用に基づく医薬として十分に満足できるものであることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0025】すなわち、本発明は、(1) 下記一般式 (I)

【0026】

【化17】



〔式中、C環は置換基を有していてもよい同素環又は複素環；Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基；nは0ないし3の整数を示す。他の記号は前記に同じ〕で表されるヘテロ環化合物またはその塩に関する。

【0027】この化合物 (I) において、(2) A環は置換基を有していてもよい芳香族同素環又は置換基を有していてもよい複素環であってもよい。(3) この芳香族複素環は、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択された1ないし4個のヘテロ原子を含む5又は6員の芳香族複素環であってもよい。前記Bは、(4) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、4〜9員の環状アミノ基又はアリールスルホニルオキシ基などであってもよく、(5) 5〜7員の環状アミノ基であってもよい。さらに、C環は、(6) 置換基を有していてもよい芳香族同素環又は置換基を有していてもよい芳香族複素環であってもよく、(7) 置換基を有していてもよいベンゼン環や、(8) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択された1〜3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であってもよい。前記式 (I) 中、(9) 「-X-Y-」は-CO-NR<sup>1</sup>-, -NR<sup>1</sup>-CO- (R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基) 又は-N=CR<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基) であってもよく、(10) nは1であってもよい。

【0028】前記式 (I) で表される化合物には、例えば、(11) A環は置換基を有していてもよい芳香族複素環又は置換基を有していてもよい芳香族同素環；Bは5〜7員の環状アミノ基；C環は置換基を有していてもよいベンゼン環；-X-Y-は-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す)；Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基；およ

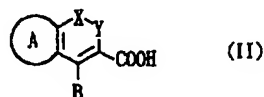
8

びnは1〜3の整数である化合物などが含まれる。

【0029】(12) 前記式 (I) で表される化合物は、例えば、一般式 (II)

【0030】

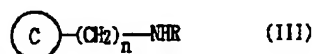
【化18】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と、一般式 (III)

【0031】

【化19】



〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造できる。

(13) 前記一般式 (I) で表される化合物又はその塩を含む製剤は、タキキニン受容体拮抗剤として有用である。

【0032】以下に、本発明を詳細に説明する。

#### A環およびC環の一般的記述

前記一般式 (I) 中、A環およびC環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素環または複素環である。前記「同素環」には、炭素原子からなる環状炭化水素、例えば、炭素数5〜8程度の脂環式炭化水素、炭素数6〜10程度の芳香族炭化水素などが含まれる。具体的には、例えば、C<sub>5-8</sub>シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）、C<sub>6-8</sub>シクロアルカン（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロオクタンなど）、C<sub>6-10</sub>アリール（例えば、ベンゼンなど）などが含まれる。好ましい「環状炭化水素」には、例えば、5〜7員の環状炭化水素、特に5又は6員同素環、中でも6員の同素環（例えば、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環など）が含まれる。好ましい同素環には、例えば、ベンゼン、C<sub>5-6</sub>シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）、C<sub>6-7</sub>シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが含まれ、特にベンゼン環が好ましい。

【0033】「複素環」には、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし4個含む芳香族複素環または非芳香族複素環が含まれる。

【0034】「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし4個含む5又は6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジ

ン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など)などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チアゾールおよびチオフェン環などが含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環(例えば、チオフェン環など)などが好ましい。

【0035】前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし4個(好ましくは1個または2個)含む5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール環などが挙げられる。C環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1個ないし4個、好ましくは1個または2個含む6員の非芳香族複素環(例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など)などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。C環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1個ないし4個、好ましくは1個または2個含む6員の非芳香族複素環(例えば、ピペリジン、ピペラジン環など)などが好ましい。

【0036】A環およびC環は、(a)置換基を有していてもよい芳香環、(b)置換基を有していてもよい芳香族同素環又は置換基を有していてもよい芳香族複素環で構成してもよい。

【0037】さらに好ましくは、A環およびC環のうち一方は、置換基を有していてもよいベンゼン環又は置換基を有していてもよい芳香族複素環(例えば、5又は6員の芳香族複素環)であり、他方は置換基を有していてもよいベンゼン環である。前記芳香族複素環としては、前記と同様の複素環が例示でき、ピリジン環などである場合が多い。さらに好ましいA環は、置換基を有していてもよいベンゼン環又は芳香族複素環でせあり、C環

は、置換基を有していてもよいベンゼン環である。

【0038】A環、C環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基)、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジアルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキシ基などが挙げられる。

【0039】前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子(特にフッ素、塩素原子など)が挙げられる。

【0040】前記「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基など)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)などから選ばれた1~5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など)などが挙げられる。特に、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、および1~5個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基又はハロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチル基などが含まれる。

【0041】好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イ



ソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基や1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキル基などが含まれる。

【0042】前記「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基または1~5個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などがあげられる。このようなアルコキシ基又はハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフル  
10 オロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペン  
トキシ、ヘキシロキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が  
置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフル  
20 オロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソ  
プロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

【0043】前記「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1~5個程度のハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキル  
チオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロ  
ゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、  
ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチ  
ルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチ  
30 オ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチ  
オ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロ  
ゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、C<sub>1-4</sub>  
アルキルチオ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が置  
換したC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジ  
フルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチル  
チオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、  
4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

【0044】さらに、置換基としてのアリール基には、  
40 C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）、アシル  
アミノ基には、例えば、C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基（例  
えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルア  
ミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基などのC<sub>1-6</sub>  
アシルアミノ基など）などが含まれる。アシルオキシ  
基には、例えば、C<sub>1-8</sub>アシルオキシ基（例えば、ホル  
ミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）  
などが含まれる。モノ-又はジ-アルキルアミノ基とし  
ては、例えば、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基  
（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピル

アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノ  
-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基など）などが挙げら  
れる。また、環状アミノ基には、例えば、窒素原子以外  
に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含ん  
でいてもよい5~9員の環状アミノ基（例えば、例  
えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）な  
どが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例  
えば、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、ア  
セチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基  
などのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルアミノ基など）、アル  
キルスルホニルアミノ基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキ  
ルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミ  
ノ、エチルスルホニルアミノ基などのC<sub>1-4</sub>アルキルス  
ルホニルアミノ基など）、アルコキシカルボニル基に  
は、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（例  
えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロ  
ポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基などのC<sub>1-4</sub>  
アルコキシ-カルボニル基など）、アルキルカルボニル  
基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基（例  
えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピル  
カルボニルなどのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニル基など）、  
モノ-又はジ-アルキルカルバモイル基には、例えば、  
モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基（例  
えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメ  
チルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノ-  
又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基など）、アルキ  
ルスルホニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニ  
ル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、  
プロピルスルホニルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基  
など）などが含まれる。以下、本明細書中で用語「ハロ  
ゲン化されていてもよい」を用いる場合、ハロゲン原子  
の個数は1~5個、好ましくは1~3個程度であることを  
意味する。

【0045】A環、C環が有していてもよい好ましい置  
換基としては、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化され  
ていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（特にC<sub>1-4</sub>アルキル  
基）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基  
（特にC<sub>1-4</sub>アルコキシ基）、ハロゲン化されていても  
よいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基（特にC<sub>1-4</sub>アルキルチオ  
40 基）、C<sub>1-8</sub>アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ  
基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基（特にモノ  
-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基）、カルボキシル  
基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基（特にC<sub>1-4</sub>アル  
コキシ-カルボニル基）、C<sub>6-10</sub>アリール基およびオキ  
ソ基などが挙げられる。

【0046】A環、C環が有していてもよいより好まし  
い置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていても  
よいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>  
アルコキシ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、  
ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基および

びハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが好ましい。

【0047】A環およびC環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一又は異なっているとしてもよく、その個数は1~4個程度であってもよい。環上の置換基の個数は1~3個程度であるのが好ましい。

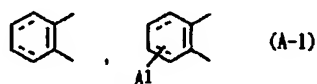
【0048】A環及び/又はC環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など）、硫酸イオン、硝酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

【0049】「A環」について

A環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(A-1)

【0050】

【化20】

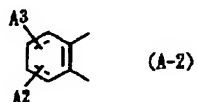


(以下、 $\text{---}$ は一重または二重結合を示す)

【式中、A<sup>1</sup>は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル基など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）を示す】、又は式(A-2)

【0051】

【化21】

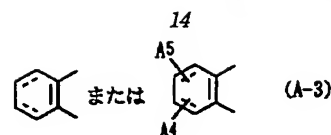


【式中、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル基など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）を示す】で表わされる同素環などが挙げられる。

【0052】より好ましい同素環には、例えば、式(A-3)

【0053】

【化22】

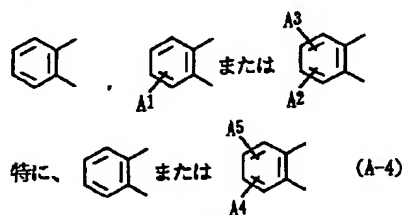


【式中、A<sup>4</sup>およびA<sup>5</sup>は、同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）を示す】で表わされるベンゼン環などが含まれる。

【0054】また、同素環としては、例えば、下記式(A-4)

【0055】

【化23】



20

【式中の各記号は前記と同意義を示す。】で表される置換基を有していてもよいベンゼン環も好ましい。

【0056】前記式で表される同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環が含まれる。

【0057】(1) A<sup>1</sup>がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、又はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、

(2) A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、又はハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）である同素環、(3) A<sup>4</sup>およびA<sup>5</sup>が、同一又は相異なって、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、

(4) A<sup>1</sup>がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、(5) A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が、同一又は相異なって、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基など）である同素環。

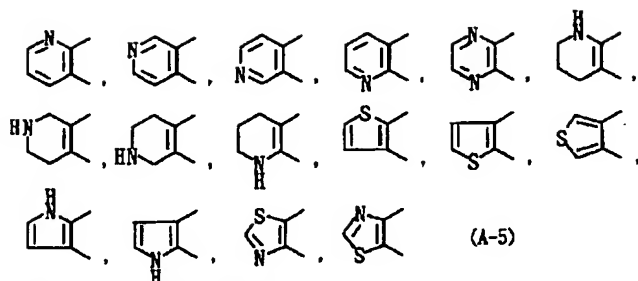
【0058】A環における好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環としては、5又は6員の芳香族複素環又は非芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられる。具体的には、例えば、式(A-5)で表される複素環が好ましい。

【0059】

【化24】

15

16

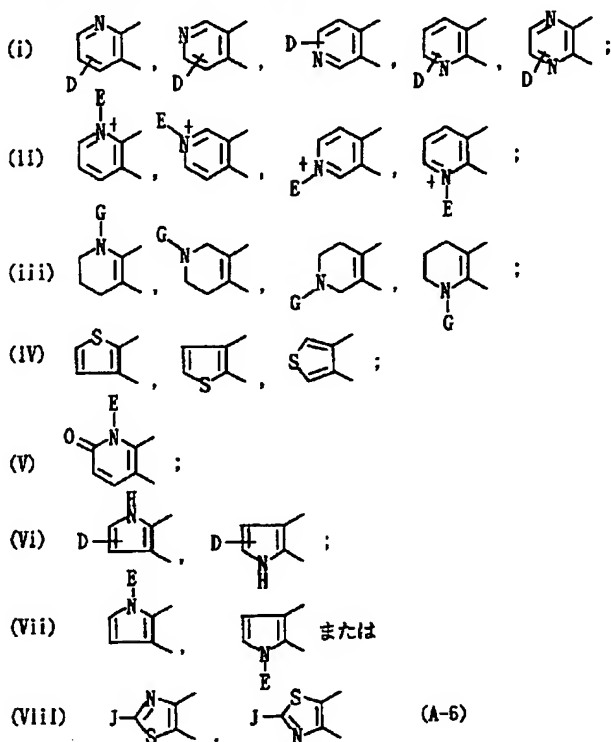


置換基を有していてもよい芳香又は非芳香族複素環の好ましいものとしては、例えば、オキソ基、置換基を有していてもよいアルキル基（A環およびB環が有していてもよい置換基として定義されたものと同意義）、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）から選ばれた置換基を1又は2個有していてもよいピリジン、ピ\*

10\*ラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられ、具体的には、例えば、下記式（A-6）で表される芳香又は非芳香族複素環などが好ましい。

【0060】

【化25】



〔式中、Dは水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、Eは $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）などを示し、(ii)で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン（例えば、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など）、硫酸イオン、硝酸イオン又はヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）を示し、Jは水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）又は $C_{6-10}$ アリール基（例え

40 ば、フェニル基など）を示す。〕A環は、5又は6員の窒素含有複素環、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子を1又は2個含む6員の芳香族含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）、(ii)炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など）などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環などが含まれる。

【0061】「B」について

50 前記式（I）中、Bは、置換基を有していてもよいアミ

ノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシル基を示す。置換基を有していてもよいアミノ基としては、例えば、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ基などのモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基など）、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい4~9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、4-メチルピペラジノ、モルホリノ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ基などの $C_{1-4}$  アルキルカルボニルアミノ基など）、 $C_{6-14}$  アリールカルボニルアミノ基（例えば、ベンゾイルアミノ基などの $C_{6-10}$  アリールカルボニルアミノ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などの $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基など）、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ基（例えば、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ基など $C_{6-10}$  アリールスルホニルアミノ基）などが挙げられる。

【0062】置換基を有していてもよいヒドロキシル基としては、例えば、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 $t$ -ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ベンチルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ基などの $C_{1-10}$  アルコキシ基など）、 $C_{7-11}$  アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ基などの $C_{7-10}$  アラルキルオキシ基など）、アミノカルボニルオキシ基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ基などのモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ基などの $C_{1-4}$  アルキルスルホニルオキシ基など）、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルオキシ基（例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基などの $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ基など）などが挙げられる。

【0063】Bとしては、ジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、5~7員の環状アミノ基、 $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ基などが好ましく、特に環状アミノ基が好ましい。Bは窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を

形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、 $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  など）、硫酸イオン、硝酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

#### 【0064】「C環」について

C環における好ましい同素環には、置換基を有していてもよいベンゼン環が含まれる。C環が複素環（芳香族複素環又は非芳香族複素環）である場合、C環は、5又は6員の複素環、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個または2個含む芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チアゾールおよびチオフェン環など）または非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ピペリジン、ピペラジン環など）であるのが好ましい。好ましいC環には芳香族窒素含有複素環が含まれる。

【0065】C環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、パーフルオロブチル、ベンチル、ヘキシル基など）、アミノ基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など）、カルボキシル基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など）、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など）、ヒドロキシル基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など）、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル基など）、 $C_{6-6}$  シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基など）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 $t$ -ブトキシ、パーフルオロブトキシ基など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ基（例えば、

メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など)、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基など)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基など)、アラキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、カルボキシル基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、 $C_{1-6}$  アシルオキシ基(例えば、アセトキシ基など)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル基(例えば、シクロヘキシルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基など)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)などが挙げられる。C環は、これらの置換基を置換可能な位置に置換基を有していてもよく、置換基の数は置換可能な範囲で適宜に選択できる。C環が有していてもよい置換基の数は、1~5個程度、好ましくは1~3個程度である。置換基の数が2以上である場合、置換基の種類は、同一又は異なっている。

【0066】C環は、例えば、1個の $C_{6-10}$  アリール基(例えば、フェニル基など)、5又は6員の芳香族単環式複素環基(例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニ

ル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル基など)などで置換されていてもよい。これらのアリール基及び/又は芳香族単環式複素環基は、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基などの $C_{1-4}$  アルキル基など)などで置換されていてもよい。

【0067】C環が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、パーフルオロブチル基などの $C_{1-4}$  アルキル基など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ブトキシ基などの $C_{1-4}$  アルコキシ基など)、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$  アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基などのモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$  アルキル基など)、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基など)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基などの $C_{1-4}$  アルコキシ-カルボニル基など)、 $C_{1-6}$  アシルオキシ基(例えば、アセトキシ基などの $C_{1-4}$  アシルオキシ基など)、カルボキシル基及びカルバモイル基などが挙げられる。これらの置換基の数は、例えば、1~3個程度であるのが好ましい。

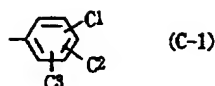
【0068】好ましいC環には、置換基を有していてもよいベンゼン環(特に、置換基により置換されたベンゼン環)、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、ジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$  アシルオキシ基およびヒドロキシル基より選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環(特に前記置換基で置換されたベンゼン環)が含まれる。

【0069】さらに好ましいC環には、置換基を有していてもよいベンゼン環、特に前記置換基で置換されたベンゼン環が含まれる。具体的には、好ましいC環には、

例えば、下記式 (C-1)

【0070】

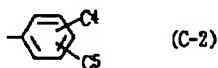
【化26】



〔式中、 $C^1$ 、 $C^2$  及び  $C^3$  は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル基などの  $C_{1-4}$  アルキル基など）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などの  $C_{1-4}$  アルコキシ基など）、モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノ-又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基など）、 $C_{1-3}$  アシルオキシ基（例えば、アセトキシ基など）またはヒドロキシ基を示す〕、または下記式 (C-2)

【0071】

【化27】



〔式中、 $C^4$  および  $C^5$  は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル基などの  $C_{1-4}$  アルキル基など）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基などの  $C_{1-4}$  アルコキシ基など）を示す〕で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が含まれる。

【0072】より好ましいC環には、例えば、前記式 (C-1) 及び (C-2) において、 $C^1 \sim C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が含まれる。

(1)  $C^1$ 、 $C^2$  および  $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基又はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基。

(2)  $C^1$ 、 $C^2$  および  $C^3$  が、同一又は相異なって、

ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基。

(3)  $C^1$ 、 $C^2$  および  $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子。

(4)  $C^1$ 、 $C^2$  および  $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基。

(5)  $C^1$ 、 $C^2$  および  $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基。

(6)  $C^4$  および  $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子。

(7)  $C^4$  および  $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基。

(8)  $C^4$  および  $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基。

(9)  $C^4$  および  $C^5$  が、3位及び5位に置換基を有する。

(10)  $C^4$  および  $C^5$  が、2位及び5位に置換基を有する。

(11)  $C^4$  および  $C^5$  が、2位及び6位に置換基を有する。

【0073】前記態様 (1) ~ (8) において、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基」および「ハロゲン原子」としては、前記と同様の基又は原子が例示できる。

【0074】さらに好ましいC環としては、例えば、前記式 (C-2) において、 $C^4$  及び  $C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が挙げられる。

(a)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、(b)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方が水素原子、他方が塩素原子、(c)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方がイソプロピル基、(d)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方が1-メトキシ-1-メチルエチル基、(e)  $C^4$  および  $C^5$  がトリフルオロメチル基。

【0075】「XおよびY」について

前記式中、XおよびYは、(1) 一方が  $-NR^1-$  ( $R^1$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) または  $-O-$ 、他方が  $-CO-$  または  $-CS-$ 、あるいは (2) 一方が  $-N=$ 、他方が  $=CR^2-$  ( $R^2$  は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシ基を示す) を示す。好ましい「 $-X-Y-$ 」には、例えば、(1a)  $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$  ( $R^1$  は前記と同意義を示す)、 $-O-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、又は (2a)  $-N=C(R^2)-$  ( $R^2$  は前記と同意義を示す) などが含まれ、さらに好ましい「 $-X-Y-$ 」には、 $-NR^1-CO-$ 、 $-CO-NR^1-$  ( $R^1$  は前記と同意義を示す)、 $-N=C(R^2)-$ 、特に  $-CO-NR^1-$

(R<sup>1</sup>は前記と同意義を示す)などが含まれる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>で表される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、後記する「R」の項で述べるのと同様の「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。R<sup>2</sup>における「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。なかでも、フッ素、塩素原子などが好ましい。R<sup>2</sup>で表わされる「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、(i) C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基など)、(ii) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニル基など)、(iii) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基などのC<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基など)、(iv)フッ素、塩素原子などのハロゲン原子、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル基などのC<sub>1-6</sub>アルキル基又はメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ基などのC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などの置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基(例えば、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-エチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル基などのC<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル基;例えば、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル基などのハロゲン化フェニル基;2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-イソプロトキシフェニル基などC<sub>1-6</sub>アルコキシ-フェニル基など)などが挙げられる。これらの置換基の数は1~3個程度である。好ましい「置換基を有していてもよいアミノ基」には、アミノ基、モノ-またはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノ-またはジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基など)などが含まれる。

【0076】R<sup>2</sup>で表される「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基など)、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ基などのC<sub>6-10</sub>アリールオキシ基など)、C<sub>7-11</sub>アララルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ基などのC<sub>7-10</sub>アララルキルオキシ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルオキシ基など)およびC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルオキシ基(例え

ば、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ基などのC<sub>6-10</sub>アリール-カルボニルオキシ基など)などが例示できる。なお、R<sup>2</sup>がヒドロキシル基である場合、「-X-Y-」としての-N=C(OH)-あるいは-C(OH)=N-は、それぞれ互変異性の関係にある-NH-CO-あるいは-CO-NH-(R<sup>1</sup>が水素原子である基)としても存在する。好ましい「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」としては、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基など)などが挙げられる。

【0077】R<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子又はヒドロキシル基などで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-クロロプロピル、3-ブromoプロピル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基など)などが好ましい。より好ましいR<sup>2</sup>には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、特にC<sub>1-3</sub>アルキル基(例えば、メチル基、エチル基など)、中でもメチル基などが含まれる。R<sup>2</sup>としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基など)および水素原子が好ましく、特に水素原子が好ましい。

#### 【0078】「R」について

前記式中、Rは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。Rで表される「炭化水素基」には、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基およびアララルキル基などが含まれ、特にアルキル基である場合が多い。

【0079】前記「アルキル基」には、例えば、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基など)などが含まれ、炭素数1~4程度の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基が好ましい。「アルケニル基」には、例えば、炭素数2~6のアルケニル基(例えば、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基など)などが含まれる。

「アルキニル基」には、例えば、炭素数2~6のアルキニル基(例えば、エチニル、プロビニル、イソプロビニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基など)が含まれる。

【0080】前記「シクロアルキル基」としては、例えば、炭素数3~8のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基など)などが挙げられる。「シクロアルキルアルキル基」としては、例えば、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル基などのC<sub>3-6</sub>

シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基など)などが例示できる。「アリール基」には、例えば、炭素数6~14のアリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基など)などが含まれる。好ましいアリール基には、例えば、フェニル基などが含まれる。アラルキル基としては、例えば、C<sub>7-11</sub>アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル基などのC<sub>7-10</sub>アラルキル基など)などが挙げられる。Rは、水素原子又は炭素数1~3程度のアルキル基、特に水素原子又は炭素数1又は2程度のアルキル基である場合が多い。

【0081】「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基など)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など)、アミノ基、モノー、ジー又はトリ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、トリメチルアミノ、トリエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基など、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基など)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノー又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)、C<sub>6-10</sub>アリール基(例えば、フェニル基など)などが例示できる。これらの置換基の数は特に制限されず、例えば、1~5個程度、好ましくは1又は2個程度である。置換基の数が2以上である場合、置換基の種類は、同一又は異なってもよい。

#### 【0082】「n」について

前記式中、nは0~3の整数を示す。n(すなわち、メチレン鎖の繰り返し数)は適当に選択できるが、nは1

~3、特に1又は2、中でも1であるのが好ましい。

#### 【0083】化合物の好ましい態様

前記一般式(I)で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩が含まれる。

(1) A環が置換基を有していてもよい芳香族複素環又は置換基を有していてもよい芳香族同素環；Bが5~7員の環状アミノ基；C環が置換基を有していてもよいベンゼン環；-X-Y-が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す)；Rが水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基；およびnが1~3の整数である化合物または薬学上許容可能なその塩。などが含まれる。

【0084】(2) A環がベンゼン環、または炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の芳香族複素環；Bが5又は6員の環状アミノ基；C環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(特にC<sub>1-4</sub>アルキル基)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(特にC<sub>1-4</sub>アルコキシ基)から選ばれた1~3個(例えば、1個又は3個)の置換基を有していてもよいベンゼン環；-X-Y-が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>は水素原子又はC<sub>1-3</sub>アルキル基(特にメチル基)を示す)；Rが水素原子またはC<sub>1-3</sub>アルキル基(特にメチル基)；およびnが1又は2の化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0085】前記式(I)で表される化合物が塩を形成し、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。薬学上許容可能な塩は特に制限されず、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パルミチン酸、サリチル酸およびステアリン酸などの有機酸との塩が例示できる。

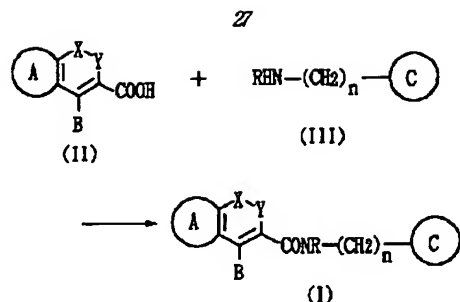
#### 【0086】化合物又はその塩の製造方法

本発明の化合物(I)又はその塩は、例えば、下記反応式に従って、一般式(II)で表される化合物(カルボン酸)またはその塩あるいは反応性誘導体と、一般式(II I)で表される化合物(アミン)またはその塩とを反応させ、アミド結合を生成させることにより製造できる。

#### 【0087】

#### 【化28】





〔式中の記号は前記に同じ〕

前記アミド結合生成反応は、例えば、(a) 化合物 (I) またはその塩と化合物 (III) またはその塩とを、適当な縮合剤を用いて反応させる方法、または、(b) 化合物 (II) またはその塩を反応性誘導体に導いた後、化合物 (III) またはその塩と反応させる方法により行うことができる。化合物 (II) の塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、又はマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩などが例示できる。また、化合物 (III) の塩としては、塩酸、硫酸などの無機酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

【0088】前記(a)の方法において、縮合剤としては、慣用の縮合剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどが挙げられる。反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンなどの炭化水素；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシドなどが例示できる。化合物 (III) またはその塩及び縮合剤の使用量は、例えば、化合物 (II) またはその塩1モルに対して、それぞれ1~5当量、好ましくは1~3当量程度である。反応は、反応を促進させるため塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリンなどの環状アミン類、ピリジンなどの塩基性含窒素複素環化合物などが例示できる。塩基の使用量は、例えば、化合物 (II) またはその塩1モルに対して、1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。反応温度は、例えば、-10℃~100℃、好ましくは0~60℃程度であり、反応は、通常、1~96時間、好ましくは1~72時間程度で終了する。

【0089】前記(b)の方法において、化合物 (II) の反応性誘導体としては、例えば、対応する酸ハライド(例えば、クロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合

10

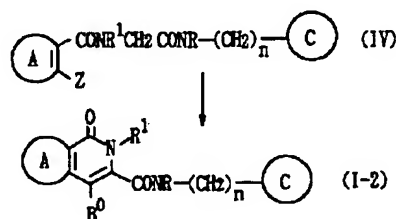
20

30

40

【0091】

【化29】



酸無水物(例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル(例えば、ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど)などが例示できる。化合物 (II) の反応性誘導体と化合物 (III) またはその塩との反応は、通常、反応に不活性な溶媒中で行われる。溶媒としては、前記(a)の方法におけると同様の溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類など)が使用でき、溶媒としてピリジンなどの塩基性溶媒を用いてもよい。化合物 (III) またはその塩の使用量は、例えば、化合物 (II) の反応性誘導体1モルに対して、通常1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。反応を促進するためには、塩基の存在下で反応することが有利である。塩基としては、前記(a)の方法における塩基のほか、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどの芳香族アミン類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩なども好適に使用できる。塩基の使用量は、化合物 (II) の反応性誘導体1モルに対して、例えば、1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。反応温度は、通常、例えば、-10℃~120℃、好ましくは0℃~100℃程度であり、反応時間は、通常、1~48時間、好ましくは1~24時間程度である。なお、この反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を加え2相系で反応させてもよい。

【0090】また、化合物 (I) のうち、「-X-Y-」が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup> は前記と同意義を示す) で表される化合物 (I-1) またはその塩は、下記一般式 (IV) で表される化合物を開環反応に付して、一般式 (I-2) で表される化合物を生成させ、次いで必要に応じてアミノ基またはヒドロキシル基に所望の置換基を導入することにより製造することができる。

29

〔式中、Zは-CNまたは-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>はカルボキシル基の保護基を示す)を示し、B<sup>0</sup>アミノ基またはヒドロキシル基を示す。他の記号は前記と同意義である〕  
化合物(IV)の開環反応は、通常、塩基性条件下で行われる。この反応で用いられる塩基としては、例えば、有機塩基(例えば、1, 5-ジアサビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、1, 8-ジアサビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン(DBU)、N-ベンジルトリメチルアンモニウム ヒドロキッド(Triton B)など)、無機塩基(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなど)が使用できる。さらに、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などを使用してもよい。塩基の使用量は、化合物(IV) 1モルに対して通常0. 5~2. 0当量、好ましくは1~5当量程度である。

【0092】反応は、通常、溶媒中で行なわれる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも使用でき、例えば、エーテル類(例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、アミド類(例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類(例えば、ジメチルスルホキシドなど)などが例示できる。特に、前記開環反応では、溶媒としてアルコール類(例えば、メタノール、エタノールなど)、塩基としてアルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのナトリウムアルコキシド)を組み合わせたのが有利である。反応温度は使用する塩基の量によって異なるが、通常、-80℃~200℃、好ましくは-50℃~150℃程度であり、反応時間は用いられる原料、塩基、反応時間、溶媒の種類により異なるが、通常、約10分~24時間程度である。

【0093】化合物(1-2)のアミノ基、ヒドロキシル基には必要により、アルキル化、アシル化、スルホン化反応などにより所望の置換基を導入することができる。アルキル化反応は、溶媒中、塩基の存在下、アルキル化剤を反応させることにより行なうことができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類などが挙げられる。塩基には、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリ

30

ン、ピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が含まれる。また、アルキル化剤には、例えば、置換基を有していてもよいアルカンのハライド(例えば、クロリド、ブロミド、ヨードなど)、硫酸エステルまたはスルホン酸エステル(例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなどが含まれる。化合物(1-2)のうち、B<sup>0</sup>がアミノ基である化合物のアルキル化反応において、アルキル化剤としてアルカンのジハライド(例えば、1, 3-ジプロモプロパン、1, 4-ジプロモブタン、1, 4-ジクロロブタン、1, 5-ジプロモペンタン、1, 5-ジクロロペンタン、1, 6-ジプロモヘキサン、1, 7-ジプロモヘプタンなど)を用いると、Bが環状アミノ基である化合物(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ基など)を得ることができる。アルカンのジハライドとしては、前記環状アミノ基に対応する炭素数を有するアルカンのジクロライド、ジプロマイドなどが使用できる。アルキル化剤の使用量は、例えば、化合物(1-2) 1モルに対して約1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。反応温度は、通常、-10℃~100℃、好ましくは約0℃~80℃程度である。反応時間は通常15分間~24時間、好ましくは30分間~12時間程度である。

【0094】アシル化反応は、所望のカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより行われる。この反応はアシル化剤の種類、化合物(1-2)の種類によっても異なるが、通常、溶媒中で行われ、反応促進のため適宜の塩基を添加してもよい。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロルメタンなどのハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのハロゲン化炭化水素類、ピリジンなどの芳香族アミン類などが例示できる。また、塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリエチルアミンなどの3級アミン類、ピリジンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。アシル化剤としてのカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、混合酸無水物、酸ハライド(例えば、クロリド、ブロミド)などが使用できる。これらアシル化剤の使用量は、例えば、化合物(1-2) 1モルに対して1~5モル当量、好ましくは1~3モル当量である。反応温度は、通常、0℃~150℃、好ましくは約10℃~100℃程度であり、反応時間は、通常、15分間~12時間、好ましくは30分間~6時間程度である。スルホン化反応は、アシル化反応でのカルボン酸またはその反応性誘導体で代えて、スルホン酸またはその反応性誘導体を用いて同

様に行なうことができる。

【0095】本発明の化合物(Ⅰ)のうち、A環がテトラヒドロピリジン環である化合物はA環がピリジン環である化合物を還元反応に付すことにより製造できる。この還元反応は、種々の方法により行うことができ、例えば、接触還元用金属触媒の存在下に還元する方法が好ましい。接触還元法で使用する触媒としては、例えば、白金黒、酸化白金、白金炭素などの白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム炭素などのパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル、漆原ニッケルなどのニッケル触媒などが挙げられる。触媒の使用量は触媒の種類により異なり、通常、化合物(Ⅰ)に対して0.1~10% (w/w) 程度である。

【0096】還元反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられる。反応温度は、例えば、0℃~200℃、好ましくは20℃~110℃程度であり、反応時間は、通常、0.5~48時間、好ましくは1~16時間程度である。反応は、通常、常圧で行う場合が多いが、必要により、加圧下(例えば、3~10気圧程度)で行なわれる。このような還元反応は、他の芳香族複素環を非芳香族複素環に変換する方法にも適用できる。

【0097】さらに、A環がテトラヒドロピリジン環である化合物は、A環がピリジン環である化合物を、式Q-L(式中、Qは置換基を有してもよいアルキル基を示し、Lは脱離基を示す。)で表わされるアルキル化剤と反応させて四級塩とし、次いで生成した四級塩を還元反応に付すことによっても製造できる。脱離基Lとしては、例えば、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、ヨウ素原子など)または置換スルホニルオキシ基(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基など)などが例示できる。四級塩への変換に用いられるアルキル化剤Q-Lとしては、アルカンのハライド(例えば、クロリド、ブロミド、ヨウダイドなど)、硫酸エステル、またはスルホン酸エステル(例えば、メタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネートなど)などが用いられ、特にアルキルハライド類が好ましく使用される。アルキル化剤の使用量は、例えば、基質1モルに対して1~100当量、好ましくは1~30当量程度である。アルキル化剤との反応は、通常、溶媒中で行なわれる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン

などのハロゲン化炭化水素類などが使用でき、アルキル化剤自体を溶媒として用いてもよい。反応温度は、例えば、10℃~200℃、好ましくは20℃~110℃程度であり、反応時間は、通常、0.5~24時間、好ましくは1~16時間程度である。

【0098】生成した四級塩のテトラヒドロピリジン環への還元反応は、不活性溶媒中、金属水素化物などの還元剤の存在下で行うことができる。還元剤としての金属水素化物には、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどが含まれる。好ましい金属水素化物には、水素化ホウ素ナトリウムなどが含まれる。還元剤の使用量は、例えば、四級塩に対して1~10当量、好ましくは1~2当量程度である。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのような低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類などが例示でき、これらの溶媒は、単独でまたは混合して使用できる。反応温度は、通常、約-100℃~40℃、好ましくは約-80℃~25℃程度であり、反応時間は、通常、5分間~10時間、好ましくは10分間~5時間程度である。前記四級塩の還元反応において、化合物の種類によっては本発明の化合物の一つであるジヒドロピリジン環を有する化合物が生成する場合もある。このジヒドロピリジン環は、例えば、前記接触還元法などにより、さらに還元されたテトラヒドロピリジン環へ変換できる。また、前記A環がテトラヒドロピリジン環であり、その窒素原子が水素原子を有する場合、前記式Q-L(式中の記号は前記と同意義を示す。)で表わされるアルキル化剤を用いて、窒素原子にQ基を導入した化合物を得ることができる。

【0099】また、前記A環がピリジン環の四級塩である化合物を、酸化反応に付すことにより、A環がピリドン環である化合物を製造することができる。この酸化反応は、例えば、公知の方法【イー・エー・プリル(E. A. Prill)ら、オーガニックシンセシス(Organic Syntheses)、合本第2巻、419頁(1957年発行)】またはそれに準じた方法により行うことができる。

【0100】これらの方法において化合物(Ⅰ)が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノー

ルアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などの塩を生成させることもでき、化合物(I)が塩の形態で得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

【0101】これらの方法により生成した目的化合物(I)またはその塩は、慣用の分離精製手段(例えば、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより分離精製することができる。

#### 【0102】原料化合物又はその塩の製造法

本発明の化合物(I)又はその塩を製造するための原料化合物(II)のうち、例えば、「-X-Y-」が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>前記と同意義を示す)、A環がベンゼン環、Bがヒドロキシル基である化合物(II-1)は、例えば、特公平1-28012号公報に記載の方法に準じて製造でき、-X-Y-が-CO-NR<sup>1</sup>- (R<sup>1</sup>前記と同意義を示す)、A環がベンゼン環、Bがアミノ基である化合物(II-2)は、上記特公平1-28012号公報において使用されているN-(2-メトキシカルボニル)ベンゾイルザルコシンメチルエステルに代えて、N-(2-シアノ)ベンゾイルザルコシンメチルエステルを用い、同様の方法により製造できる。

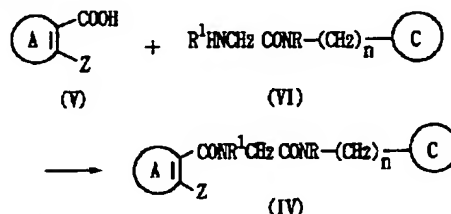
【0103】また、原料化合物(II)のうち、例えば、-X-Y-が-NR<sup>1</sup>-CO- (R<sup>1</sup>前記と同意義を示す)、A環がベンゼン環、Bがヒドロキシル基である化合物(II-3)は、例えば、ザ・ケミストリー・オブ・ヘテロサクリック・コンパウンド(The Chemistry of Heterocyclic Compounds), 32巻, 第1分冊, 197頁(1977年出版)[ジョン・ウィリー&サンズ社(John Wiley & Sons Inc.)発行]に記載されている方法に準じて製造できる。この化合物のヒドロキシル基はハロゲン基などを經由してアミノ基へ変換し、Bがアミノ基である化合物(II-4)を得ることができる。これらの化合物(II-1)~(II-4)を用いて、アルキル化反応、アシル化反応、スルホン化反応などを行うことにより、所望の置換基を有するヒドロキシル基又はアミノ基を有する原料化合物(II-5)を製造できる。これらの反応は、前記化合物(I-2)においてアミノ基またはヒドロキシル基へ置換基を導入する方法と同様の方法で行うことができる。さらに原料化合物(II)のうち、-X-Y-が-CR<sup>2</sup>=N-又は-N=CR<sup>2</sup>- (R<sup>2</sup>は前記と同意義を示す)、A環がベンゼン環である化合物は、例えば、前記化合物(II-1)~(II-5)のうち、-X-Y-が-CO-NH-又は-NH-CO-である化合物を用い、公知の方法(例えば、オキシ塩化リンとの反応によるハロゲン化反応など)により、-X-Y-を-CM=N-又は-N=CM- (Mはハロゲン原子を示す)へ変換し、必要に応じて、ハロゲン原子をR<sup>2</sup>へ変換することにより製造できる。

【0104】以上、A環がベンゼン環である原料化合物の合成について記載したが、A環がベンゼン環以外の同素環、複素環である化合物もこれらの方法に準じて製造することができる。

【0105】原料化合物(IV)は、例えば、一般式(V)で表される化合物またはその塩あるいは反応性誘導体と、一般式(VI)で表される化合物またはその塩を反応させることにより製造できる。

【0106】

10 【化30】



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

化合物(V)と化合物(VI)との反応は、前記化合物(II)と化合物(III)とのアミド結合形式反応と同様の方法より行うことができる。化合物(II)及び(IV)において、A環が非芳香環(例えば、非芳香族含窒素複素環)である化合物は、対応する芳香環を、前記の還元反応に供することにより製造できる。

【0107】化合物(II)及び(IV)は塩を形成していてもよく、これらの塩としては、例えば、無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸など)との塩などが例示できる。さらに化合物(II)がカルボキシル基などの酸性基を有している場合、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどのトリ-C<sub>1-3</sub>-アルキルアミンなど)と塩を形成してもよい。また、目的化合物および原料合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0108】アミノ基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>-アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル基など)、フェニルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-オキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンズオ

キシカルボニル基など)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、トリチル基、フタロイル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

【0109】カルボキシ基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル基など)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。

【0110】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル基など)、フェニル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基(例えば、ベンジル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル基など)、フェニルオキシカルボニル基(例えば、ベンズオキシカルボニル基など)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C<sub>1-6</sub>アルキル基、フェニル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~4個程度である。

【0111】保護基の除去には、公知またはそれに準じる方法、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が利用できる。

【0112】このような方法により生成した化合物(I)は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。また、このようにして得られる化合物(I)が遊離体である場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法(例えば、中和など)により、塩に変換することができる。逆に得られる化合物(I)がその塩の形態で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法により遊離体または他の塩に変換することができる。

【0113】本発明の化合物(I)又はその塩はカプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作

用を有する。カプサイシンはトウガラシのもつ刺激性の主成分であり、一次知覚神経のうちサブスタンスP(以下、単にSPという場合がある)、ニューロキニンA(NKA)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などを含有するC-ファイバー(C-fiber)を選択的に刺激し、それらの内因性神経ペプチドを遊離させる物質として知られている。化合物(I)のこの血管透過性亢進抑制作用は、タキキニン受容体拮抗作用に基づくと考えられる。

【0114】サブスタンスPは中枢および末梢の神経系に広く分布しており、一次知覚ニューロンの伝達物質としての機能の他、血管拡張作用、血管透過性亢進作用、平滑筋収縮作用、神経細胞興奮作用、唾液分泌作用、利尿亢進作用、免疫作用などの生理活性を有する。特に、痛みインパルスにより脊髄後角の終末から遊離されたSPが2次ニューロンに痛み情報を伝えること、末梢終末より遊離されたSPがその受容野に炎症反応を惹起することが知られている。また、SPはアルツハイマー型痴呆にも関与していると考えられている(総説:フィジオリジカル レビューズ(Physiological Reviews), 73巻, 229-308頁(1993年発行)、ジャーナル オブ オートノミック ファーマコロジー (Journal of Autonomic Pharmacology), 13巻, 23-93頁(1993年発行))。

【0115】また、本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く安全である。従って、優れたSP受容体拮抗作用を有する本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど)に対する安全な、炎症もしくはアレルギー性疾患(例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、気管支炎、喀痰、鼻炎、リウマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など)、疼痛、偏頭痛、神経痛、掻痒、咳、さらに中枢神経系の疾患(例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆(例えば、アルツハイマー病など))、消化器疾患(例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、嘔吐、排尿異常(例えば、頻尿、尿失禁など)、循環器疾患(例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など)および免疫異常などの予防、治療薬として有用であることが期待される。特に、本発明の化合物(I)又はその塩は、タキキニン受容体拮抗剤、排尿、尿失禁などの排尿異常改善剤、排尿、尿失禁など排尿異常の治療薬として有用である。

【0116】本発明の化合物(I)またはその塩を前記の医薬品として用いる場合、適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例えば、デンプン、アラビヤゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロー

ス、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど)、希釈剤(例えば、生理食塩水など)などと混合し、常法により、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は化合物

(I) または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年齢などによっても異なるが、例えば、排尿異常の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)またはその塩として約0.005~50mg、好ましくは約0.05~10mg、さらに好ましくは約0.2~4mgを1日1~3回に分割投与できる。

【0117】

【発明の効果】本発明の化合物(I)またはその塩は、タキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用が高く、毒性が小さく医薬として安全である。

【0118】

【実施例】本発明は、さらに下記の参考例、実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0119】参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特記しない場合はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F<sub>254</sub>を、展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルはメルク社製のシリカゲル60(70-230メッシュ)を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃を意味する。抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

【0120】実施例、参考例中の略号は以下を意味する。

NMR:核磁気共鳴スペクトル

EI-MS:電子衝撃質量分析スペクトル

SI-MS:二次電子イオン質量分析スペクトル

DMF:ジメチルホルムアミド, THF:テトラヒドロフラン, DMSO:ジメチルスルホキシド, Hz:ヘルツ, J:カップリング定数, m:マルチプレット, q:クワルテット, t:トリプレット, d:ダプレット, s:シングレット, b:ブロード, like:近似。

【0121】実施例1

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-4-ピロリジノ-3-イソキノリンカルボキサミド

1, 2-ジヒドロ-N, 2-ジメチル-1-オキソ-4-ピロリジノ-3-イソキノリンカルボン酸(参考例1)(440mg)のジクロロメタン(25ml)溶液に、オキサリルクロリド(0.55ml)およびDMF(1滴)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン(20ml)に溶解した。この溶液に、室温で攪拌しながら、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]メチルアミン・塩酸塩(520mg)とトリエチルアミン(1.2ml)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄した後、乾燥した。溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(270mg)として得られた。

融点 194-195℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.96(4H, m), 2.96(3H, s), 3.13(2H, m), 3.30(2H, m), 3.50(3H, s), 4.39(1H, d, J=15.0Hz), 5.37(1H, d, J=15.0Hz), 7.45-7.71(3H, m), 7.89(3H, s), 8.52(1H, dd, J=1.2, 8.2Hz)

20 元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値 C, 58.71; H, 4.53; N, 8.22

実測値 C, 58.66; H, 4.50; N, 8.23。

【0122】実施例2

5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

N-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルアミノカルボニルメチル]-3-シアノ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド(参考例2)(590mg)のエタノール(20ml)溶液にナトリウムエトキシドのエタノール溶液[ナトリウムエトキシド(250mg)とエタノール(5ml)から調製]を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥し、溶媒を留去すると標題化合物が黄色結晶(365mg)として得られた。

融点 170-172℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

40 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.98(3H×7/10, s), 3.10(3H×3/10, s), 3.41(2H, b), 3.58(3H, s), 4.40(1H×3/10, d, J=15.2Hz), 4.89(1H, d, J=15.2Hz), 5.19(1H×7/10, d, J=15.2Hz), 7.30-8.20(5H, m), 8.99(1H, m)。

【0123】実施例3

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-N, 7-ジメチル-8-オキソ-5-ピロリジノ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

50 実施例2で得た化合物(200mg)の無水DMF(1



0 ml) 溶液に、攪拌下、室温で、1, 4-ジブロモブタン (0.078 ml) およびチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 Mヘキサン溶液) (0.16 ml) を加え、20分間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルおよび水を加えた。2 N塩酸を用いて水層のpHを約8に調整した後、酢酸エチル層を分取し、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残留物を、シリカゲル (30 g) を用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール=9:1→4:1で溶出) で分離精製すると標題化合物が無色結晶 (26 mg) として得られた。

融点 203-204℃ (分解) (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.96(4H, m), 2.98(3H, s), 3.09(2H, m), 3.28(2H, m), 3.57(3H, s), 3.39(1H, d, J=14.6Hz), 5.41(1H, d, J=14.6Hz), 7.58(1H, dd, J=4.4, 8.4Hz), 7.90(4H, s-like), 8.93(1H, m).

#### 【0124】参考例1

1, 2-ジヒドロ-2-ジメチル-1-オキソ-4-ピロリジノ-3-イソキノリンカルボン酸

(工程1) 2-シアノ安息香酸 (15.4 g) のTHF (300 ml) 溶液にオキサリルクロリド (11.4 ml) およびDMF (1滴) を加え、0.5時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残留物をTHF (100 ml) に溶解した。この溶液を、冷却下、攪拌しながら、サルコシンエチルエステル・塩酸塩 (12.2 g) とトリエチルアミン (33.3 ml) およびTHF (100 ml) の混合物に加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄後、乾燥した。溶媒を留去するとN-エトキシカルボニルメチル-N-メチル-2-シアノベンゼンカルボキサミドが淡黄色油状物 (16.3 g) として得られた。

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.26(3H×1/4, t, J=7.2Hz), 1.33(3H×3/4, t, J=7.2Hz), 3.01(3H×3/4, s), 3.19(3H×1/4, s), 3.93(2H×1/4, s), 4.16(2H×1/4, q, J=7.2Hz), 4.27(2H×3/4, q, J=7.2Hz), 4.32(2H×3/4, s), 7.42-7.80(4H, m).

【0125】(工程2) 工程1で得た化合物 (15.9 g) の無水エタノール (400 ml) 溶液にナトリウムエトキシド (9.4 g) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加え、2 N塩酸を用いてpHを約8に調整した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を、水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄後、乾燥した。溶媒を留去すると、4-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステルが黄色結晶 (6.3 g) として得られた。

融点 102-104℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.41(3H, t, J=7.4Hz), 3.59(3H, s), 4.41(2H, q, J=7.4Hz), 5.61(2H, b), 7.60-7.90(4H, m), 7.51(1H, dd, J=1.4, 7.6Hz).

【0126】(工程3) 工程2で得た化合物 (1.0 g)、1, 4-ジブロモブタン (0.58 ml) のDMF (15 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%油状) (650 mg) を加え、室温で0.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルおよび水を加えた。2 N塩酸を用いて水層のpHを約8に調整した後、酢酸エチル層を分取し、水洗、乾燥した。溶媒を留去すると、1, 2-ジヒドロ-2-メチル-1-オキソ-4-ピロリジノ-3-イソキノリンカルボン酸 エチルエステルが無色結晶 (0.83 g) として得られた。

融点 155-157℃ (ジクロロメタン-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.41(3H, t, J=7.4Hz), 2.02(4H, m), 3.25(4H, m), 3.51(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.4Hz), 7.45-7.70(3H, m), 8.50(1H, m).

【0127】(工程4) 工程3で得た化合物 (760 mg)、エタノール (30 ml) および4 N水酸化ナトリウム (30 ml) の混合液を加熱還流下、4.5時間攪拌した。エタノールを留去し、塩酸を用いて残留物のpHを約3に調整した。この混合物を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルおよび酢酸エチル-THF (5:1) で順次抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、析出結晶をろ取した。エチルエーテルで洗浄すると前記化合物が無色結晶 (560 mg) として得られた。

融点 151-152℃ (分解) (メタノール-エチルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.53(4H, m), 3.56(4H, m), 3.92(3H, s), 7.50-7.82(3H, m), 8.61(1H, dd, J=1.4, 7.8Hz)

元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29

実測値 C, 65.80; H, 5.99; N, 10.25.

#### 【0128】参考例2

N-[N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルアミノカルボニルメチル]-3-シアノ-N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド

3-シアノ-2-ピリジンカルボン酸 [Luc I. M. Spiessens et al., Bulletin des Societes Chimiques Belges, 89, 205-231 (1980)の方法で調製] (578 mg) のTHF (30 ml) 溶液に塩化チオニル (1.0 ml) およびDMF (1滴) を加え、攪拌下に2時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をTHF (30 ml) に溶解した。この溶液をN'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N, N'-ジメチルグリシンアミド・塩酸塩 (1.42 g) とトリエチルアミン (2.7 ml) およびTMF (30 ml) の混合物に攪

拌下加え、室温で2時間攪拌した。なお、N'-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N, N'-ジメチルグリシニアミドは、t-ブトキシカルボニルサルコシンをN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチルアミンでアミド化し、次いで脱保護することにより調製した。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水、および水で順次洗浄後、乾燥した。溶媒を留去すると標題化合物が淡黄色油状物(590mg)として得られた。本化合物は精製することなく

#### 【0129】薬理試験

〔ラジオリガンド レセプター結合阻害活性〕

ヒトリンパ芽球細胞(IM-9)からの受容体を用いた結合阻害活性

エム・エー・カシエリ(M. A. Cascieri)〔モレキュラー ファーマコロジー(Molecular Pharmacology) 42巻, 458頁(1992年発行)〕らの方法を改変して用いた。受容体はヒトリンパ芽球細胞(IM-9)より調製した。IM-9細胞( $2 \times 10^5$  cells/ml)を接種後3日間培養(1リットル)した後、500×Gで5分間遠心し、細胞ペレットを得た。得られたペレットをリン酸緩衝液(フローラボラトリー社, CAT. No. 28-103-05)を用いて1回洗浄した後、30mlの120mM塩化ナトリウム、5mM塩化カリウム、2μg/mlキモスタチン、40μg/mlバシトラシン、5μg/mlホスホラミドン、0.5mMフェニルメチルスルホニルフルオリド、1mMエチレンジアミン四酢酸を含む50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)中でポリトロン・ホモゲナイザー〔キネマチカ(Kinematika)

社製、ドイツ)を用いて破碎し、40,000×Gで20分間遠心分離した。分離物を上記緩衝液30mlで2回洗浄した後、受容体標品として凍結(-80℃)保存した。

【0130】この標品を0.5mg/mlのタンパク濃度になるように反応緩衝液〔50mMトリス・塩酸緩衝液(pH7.4)、0.02%牛血清アルブミン、1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド、2μg/mlキモスタチン、40μg/mlバシトラシン、3mM塩化マンガン〕に懸濁し、100μl容量を反応に使用した。サンプル、 $^{125}$ I-BHSP(0.46KBq)をも加え、0.2mlの反応緩衝液中、25℃で、30分反応させた。非特異的結合量は $2 \times 10^{-6}$ MになるようにサブスタンスPを添加して求めた。

【0131】反応後、セルハーベスター〔290PHD、ケンブリッジ・テクノロジー・インコーポレーション(Cambridge Technology, Inc.)社製、米国〕を用いて、グラスフィルター〔GF/B、ワットマン(Whatman)社製、米国〕上に急速濾過して反応を停止し、250μlの0.02%牛血清アルブミンを含む50mMトリス塩酸緩衝液(pH7.4)で3回洗浄し、フィルター上に残った放射活性をガンマ・カウンターで測定した。フィルターは使用前に0.1%ポリエチレンイミンに一昼夜浸漬した後、風乾して用いた。

【0132】上記の条件下で、被検薬剤である実施例1で得られた化合物の拮抗活性を、50%阻害を示すに必要な薬剤濃度(IC<sub>50</sub>値)として求めたところ、0.66nMであった。(ラジオ・リガンドとは、 $^{125}$ IでラベルされたサブスタンスPを示す)このことから、本発明の化合物(I)またはその塩が優れたサブスタンスP受容体拮抗作用を有することがわかる。